



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

CAROLINA LOURENÇO SOARES

***APLICAÇÕES NÃO COSMÉTICAS DA TOXINA
BOTULÍNICA EM DERMATOLOGIA***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE DERMATOLOGIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
RICARDO JOSÉ DAVID COSTA VIEIRA**

[FEVEREIRO/2015]

Aplicações Não Cosméticas da Toxina Botulínica em Dermatologia

Artigo de revisão

Carolina Lourenço Soares¹

¹ Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

Autor correspondente:

Carolina Lourenço Soares

Rua da Igreja

3740-419 Dornelas – Sever do Vouga

Número de aluno: 2009016617

Telemóvel: 912757260

Endereço de correio electrónico: carolina_soares_03@hotmail.com

ÍNDICE

| | |
|---|----|
| Lista de Abreviaturas | 5 |
| Resumo | 7 |
| Abstract | 8 |
| Introdução | 9 |
| Materiais e Métodos | 11 |
| | |
| 1. Conceitos Gerais | |
| 1.1. A Toxina Botulínica | 12 |
| 1.2. Mecanismos de Acção | 12 |
| 1.3. Preparações Disponíveis e Indicações Terapêuticas | 13 |
| 1.4. Eficácia e Segurança | 17 |
| 1.5. Contra-indicações e Precauções | 18 |
| | |
| 2. Hiperidrose | |
| 2.1. Definição | 20 |
| 2.2. Epidemiologia | 23 |
| 2.3. Anatomia | 23 |
| 2.4. Fisiopatologia | 24 |
| 2.5. Diagnóstico | 25 |
| 2.6. Tratamento | 26 |
| 2.6.1. Cuidados Primários – agentes tópicos de primeira linha | 26 |
| 2.6.2. Cuidados Secundários – agentes de segunda linha | 27 |

| | |
|--|----|
| 2.6.2.1. Iontoforese | 27 |
| 2.6.2.2. Agentes Orais | 28 |
| 2.6.2.3. Toxina Botulínica | 29 |
| 2.6.2.3.1. Hiperidrose axilar primária | 29 |
| 2.6.2.3.2. Hiperidrose palmoplantar primária | 30 |
| 2.6.2.3.3. Que doses usar? | 32 |
| 2.6.2.4. Tratamento Cirúrgico | 33 |
| 3. Aplicações Off-Label | |
| 3.1. Síndrome de Frey | 34 |
| 3.2. Doença de Hailey-Hailey | 36 |
| 3.3. Úlcera Plantar Neuropática | 38 |
| 3.4. Seborreia | 38 |
| 3.5. Síndrome de Raynaud | 39 |
| 3.6. Alopecia Areata | 41 |
| 3.7. Prurido Neuropático | 42 |
| Discussão e Conclusão | 43 |
| Agradecimentos | 46 |
| Bibliografia | 47 |

ÍNDICE DE TABELAS

| | |
|--|----|
| Tabela 1: Toxinas aprovadas pela FDA e indicações terapêuticas | 15 |
| Tabela 2: Diagnóstico diferencial de hiperidrose secundária | 22 |
| Tabela 3: Critérios clínicos de diagnóstico de hiperidrose primária | 25 |

LISTA DE ABREVIATURAS

| | |
|---------------|---|
| A/ABO | <i>AbobotulinumtoxinA</i> |
| ACh | <i>Acetilcolina</i> |
| A/INC | <i>IncobotulinumtoxinA</i> |
| AINES | <i>Anti-inflamatórios não esteróides</i> |
| A/Ona | <i>OnabotulinumtoxinA</i> |
| B/Rima | <i>RimabotulinumtoxinB</i> |
| BTX | <i>Botulinum toxin</i> |
| BTX-A | <i>Botulinum toxin type A</i> |
| BTX-B | <i>Botulinum toxin type B</i> |
| CGRP | <i>Calcitonin gene related peptide</i> |
| DHH | <i>Doença de Hailey-Hailey</i> |
| EMA | <i>European Medicines Agency</i> |
| ETS | <i>Endoscopic transthoracic sympathectomy</i> |
| FDA | <i>Food and Drug Administration</i> |
| HA | <i>Hiperidrose axillar</i> |
| HDSS | <i>Hyperhidrosis Disease Severity Scale</i> |
| NAPs | <i>Non-toxic accessory proteins</i> |
| NE | <i>Norepinefrina</i> |

| | |
|--------------|--|
| NICE | <i>The National Institute for Health and Care Excellence</i> |
| RS | <i>Raynaud syndrome</i> |
| SNAP | <i>Synaptosomal-associated protein 25</i> |
| SNARE | <i>Soluble N-ethylmaleimide-sensitive fusion attachment protein receptor</i> |
| SP | <i>Substância P</i> |
| TRPV | <i>Transient receptor potencial vanilloid</i> |
| VAMP | <i>Vesicle-associated membrane protein</i> |
| VIP | <i>Vasoactive intestinal polypeptide</i> |

RESUMO

As indicações terapêuticas da toxina botulínica (BTX) expandiram-se consideravelmente desde a primeira utilização com esta finalidade, há quase duas décadas.

A BTX é, actualmente, considerada uma terapia de primeira linha para pacientes com certos distúrbios do movimento, incluindo blefarospasmo e distonia cervical. É, também, uma opção de tratamento estabelecida para a espasticidade, hiperactividade do músculo detrusor da bexiga, para a prevenção da enxaqueca crónica e para correcção das rugas faciais. No entanto, a principal aplicação dermatológica da BTX é a hiperidrose, situação clínica caracterizada por uma sudção excessiva e independente das necessidades de termorregulação. Neste contexto, a BTX inclui-se num amplo espectro de modalidades terapêuticas disponíveis, como os antiperspirantes tópicos, anticolinérgicos sistémicos, iontoforese e simpatectomia cirúrgica, muitas delas com eficácia de curto prazo ou efeitos colaterais intoleráveis.

Neste trabalho, recorrendo a uma revisão sistemática da literatura, destacam-se os mecanismos que estão na base da quimiodesnervação induzida pela toxina botulínica, a emergência da BTX como um tratamento seguro e eficaz na hiperidrose palmar e axilar, salientando-se, ainda, algumas aplicações *off label*.

PALAVRAS-CHAVE: Neurotoxina botulínica; hiperidrose axilar; hiperidrose palmoplantar; síndrome de Frey; inibidores da libertação de acetilcolina.

ABSTRACT

Therapeutic indications for botulinum toxin (BTX) treatment have expanded considerably since the first preparation was used with this intent nearly two decades ago.

BTX is currently regarded as first-line therapy for patients with certain movement impairments, including blepharospasm and cervical dystonias. It is also an established treatment option for spasticity, hyperactivity of the bladder's detrusor muscle, prevention of chronic migraine, and for facial wrinkles correction. However, the main dermatological application of BTX is hyperhidrosis, a clinical condition characterized by an excessive perspiration independent of the needs of thermoregulation. In this context, BTX is included in a broad spectrum of treatment modalities, such as topic antiperspirants, systemic anticholinergics, iontophoresis and surgical sympathectomy, many of them with short-term efficacy or intolerable side effects.

In this work, through a systematic literature review, are highlighted the mechanisms behind chemodenervation induced by botulinum toxin, the emergence of BTX as a safe and effective treatment for both primary palmar and axillary hyperhidrosis and some off label applications.

KEY-WORDS: Botulinum neurotoxin; axillary hyperhidrosis; palmoplantar hyperhidrosis; Frey's syndrome; acetylcholine release inhibitors.

INTRODUÇÃO

A BTX é uma proteína microbiana produzida pela bactéria *Clostridium botulinum*, que causa uma desnervação química dos neurónios colinérgicos pela inibição das vesículas pré-sinápticas com o neurotransmissor acetilcolina (ACh), o que provoca um relaxamento muscular e diminuição da produção de suor.

Os grandes marcos históricos da descoberta e caracterização da neurotoxina estenderam-se ao longo de décadas e a BTX é usada para fins terapêuticos há mais de 20 anos. A sua primeira aplicação prática, com intuito terapêutico, foi realizada durante a década de 70, quando o oftalmologista *Alan Scott*, que procurava uma alternativa para o tratamento do estrabismo, injectou com sucesso a BTX-A (*Botulinum toxin type A*) nos músculos extraoculares. Em 1987, *Jean* e *Alastair Carruthers* descobrem, acidentalmente, as propriedades cosméticas da toxina nas rugas de expressão faciais e publicam o seu trabalho em 1990.¹

Nos Estados Unidos, foram realizados 17 milhões de tratamentos com base na BTX, desde 1994.²

Actualmente, estão disponíveis múltiplas preparações de BTX e a sua aplicação estende-se pelas mais diversas áreas médicas, sendo que a hiperidrose axilar primária é a principal indicação não cosmética em Dermatologia. É inegável a eficácia e segurança desta modalidade terapêutica na hiperidrose primária, contudo as principais desvantagens prendem-se com os efeitos temporários e com os custos.³

Mais recentemente, constatou-se que os efeitos da BTX se estendem a outros neuropeptídeos e neurotransmissores, como a substância P (SP), o peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (CGRP) e o glutamato, envolvidos na via da dor, o que abriu portas a um

possível tratamento de outras entidades nosológicas, como a síndrome de Raynaud (RS), o prurido neuropático, a alopecia areata (AA), entre outros.⁴

Com este artigo de revisão pretende-se, essencialmente, rever o mecanismo de acção da BTX e o seu interesse actual na prática clínica, a eficácia e segurança nas indicações terapêuticas disponíveis, bem como fornecer uma visão global das principais aplicações não cosméticas da neurotoxina em dermatologia, com especial ênfase para a hiperidrose primária, referenciando, contudo, outras áreas em investigação e com resultados promissores.

MATERIAIS E MÉTODOS

Na elaboração deste trabalho de revisão, foram consultados artigos científicos, artigos de revisão e relatos de caso, obtidos através de pesquisa na base de dados *Pubmed*. Os termos utilizados foram “*Botulinum toxins in dermatology*”, “*noncosmetic use of botox*” e “*primary hyperhidrosis*”. Limitou-se a pesquisa às referências datadas desde 2004 a 2014, em língua inglesa e portuguesa, tendo, posteriormente, complementado a pesquisa com referências mais antigas.

Foram consultadas, igualmente, duas páginas *Web* – *Food and Drug Administration* e *National Institute for Health and Care Excellence* –, através do motor de busca Google.

Foram analisadas 39 referências. Entre elas, 9 proporcionaram uma visão geral sobre a toxina botulínica; 7 permitiram a compreensão da patogenia, apresentação clínica, diagnóstico e tratamento da hiperidrose, com ênfase para a toxina botulínica como ferramenta terapêutica; 6 focaram-se no papel da toxina botulínica na hiperidrose axilar e 2 na hiperidrose palmoplantar. Por fim, 12 referências permitiram contextualizar algumas das aplicações *off label* da toxina, 3 das quais sobre a síndrome de Frey, 2 sobre a doença de Hailey-Hailey, 1 sobre úlcera plantar neuropática, 1 sobre pele oleosa, 3 sobre síndrome de Raynaud, 1 sobre alopecia areata e 1 sobre prurido neuropático.

1. CONCEITOS GERAIS

1.1. A TOXINA BOTULÍNICA

A toxina botulínica é produzida pelas bactérias anaeróbias *Clostridium botulinum*, *Clostridium butyricum* e *Clostridium baratii*, e é considerada uma das substâncias naturais mais tóxicas existentes, sendo responsável pelo botulismo, uma intoxicação de origem alimentar, e o princípio activo de alguns produtos farmacêuticos.^{3,5,6}

Existem 7 serotipos de toxina botulínica: A, B, C (C α e C β), D, E, F e G, que diferem no peso molecular, biossíntese e local de acção, o que explica as diferenças encontradas na eficácia clínica.^{2,5}

Dos diferentes serotipos, só o tipo A e B estão disponíveis para uso clínico, mas o tipo A é o serotipo mais estudado para fins terapêuticos e o mais potente, tendo sido usado, pela primeira vez, na década de 70, no tratamento do estrabismo e blefarospasmo.^{1,2,5}

1.2. MECANISMO DE ACÇÃO

As diferentes isoformas de BTX (A-G) apresentam-se como precursores inactivos, com um core de neurotoxina (150kDa) e algumas proteínas acessórias não tóxicas (NAPs), estas últimas responsáveis pela estabilidade e protecção do core de variações de temperatura, baixo pH e degradação enzimática. O core é clivado pelas proteases produzidas pelos tecidos ou pelo *Clostridium*, dividindo-o numa cadeia pesada (100kDa) e numa cadeia leve (50kDa), ligadas por uma ponte dissulfídrica. A cadeia pesada é, ainda, clivada numa cadeia terminal C, que se liga às células alvo, e numa cadeia terminal N, que está envolvida na translocação da toxina através das membranas celulares. A cadeia leve (domínio catalítico) é libertada no

citosol das células após a translocação, sendo responsável pela proteólise dos peptídeos necessários à exocitose das vesículas de neurotransmissores.²

A toxina botulínica bloqueia, desta forma, a liberação pré-sináptica de vesículas de ACh, por clivagem das proteínas SNARE⁷, o que impossibilita a fusão dessas vesículas com a membrana do neurónio colinérgico, impedindo a estimulação colinérgica das glândulas sudoríparas e enfraquecendo/paralisando os músculos ao nível das junções neuromusculares.^{3,7,8} A BTX B, D, F e G clivam, especificamente, a VAMP. A BTX A, C e E clivam as proteínas SNAP-25.^{2,3} Isto leva a uma degenerescência do axónio terminal motor, que progressivamente volta a crescer, o que explica o efeito transitório da BTX.³

Actualmente, estão comercialmente disponíveis as toxinas botulínica dos serotipos A e B, todas elas contendo o core de neurotoxina e excipientes, como a albumina. Todas as preparações incluem as NAPs, com excepção da IncobotulinumtoxinA (A/Inc), nome genérico Xeomin[®], que, no entanto, é estabilizada em virtude da composição do seu excipiente.⁶

1.3. PREPARAÇÕES DISPONÍVEIS E INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS

A OnabotulinumtoxinA (A/Ona), anteriormente designada BTX-A e comercialmente conhecida como Botox[®]/Botox[®] Cosmetic, foi primeiramente aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA), em 1989, no tratamento do estrabismo, blefarospasmo e espasmo hemifacial associado a distonia, em pacientes com mais de 12 anos de idade. Em 2000, foi aprovada no tratamento da distonia cervical, em 2002 no tratamento temporário das rugas de expressão glabellares moderadas a severas, em 2004 no tratamento da hiperidrose axilar (HA) primária severa não responsiva a agentes tópicos, em 2010 no tratamento da espasticidade do

membro superior e para a profilaxia da *migraine* crónica, em 2011, no tratamento da bexiga hiperactiva e, em 2013, no tratamento de rugas perioculares.

A RimabotulinumtoxinB (B/Rima), nome comercial Myobloc[®], nos Estados Unidos, e Neurobloc[®], na Europa, foi aprovada, em 2000, pela FDA para o tratamento da distonia cervical.

A AbobotulinumtoxinA (A/Abo), nome comercial Dysport[®], foi primeiramente aprovada no Reino Unido, em 1990, no tratamento de blefarospasmo e espasmo hemifacial e, em 2009, pela FDA, para o tratamento da distonia cervical e tratamento temporário das rugas de expressão glabellares moderadas a severas.^{2,9-12}

A IncobotulinumtoxinA (A/Inc), nome genérico Xeomin[®], conhecida pelo menor risco de imunorresistência, devido à menor carga de neurotoxina, foi pela primeira vez aprovada em 2005, na Alemanha, e, em 2010, pela FDA, para o tratamento da distonia cervical e blefarospasmo previamente tratados com A/Ona e, em 2011, no tratamento temporário das rugas de expressão glabellares moderadas a severas. Um estudo duplamente cego levado a cabo por Dressler D.¹³ comparou o uso de Xeomin[®] e Botox[®] em doentes com hiperidrose axilar primária, concluindo não haver diferenças no que respeita à eficácia e segurança das duas preparações. (**Tabela 1**).

Tabela 1: Toxinas aprovadas pela FDA e indicações terapêuticas [adaptado das referências 2, 9-12 e 14]

| Nome genérico, princípio activo, nome comercial, ano de aprovação pela FDA | Indicações |
|--|--|
| OnabotulinumtoxinA, Toxina Botulínica tipo A, Botox [®] , 1989 | <ul style="list-style-type: none">• Blefarospasmo e estrabismo;• Dor e posição cervical anormal associada à distonia cervical;• Hiperidrose axilar primária severa não responsiva a agentes tópicos;• Espasticidade do membro superior em adultos, associada a aumento do tónus dos músculos flexores do braço (bicípites), flexores do punho (flexor radial do carpo e flexor ulnar do carpo) e flexores dos dedos;• Profilaxia da <i>migraine</i> crónica em adultos (≥ 15 dias por mês, com uma duração ≥ 4h por dia);• Incontinência urinária por bexiga hiperactiva, devido a condição neurológica (e.g., lesão da espinhal medula, esclerose múltipla), em doentes que não respondem ou não toleram medicação anticolinérgica;• Tratamento temporário das rugas de expressão |

| | |
|--|---|
| | glabellares e perioculares moderadas a severas, em adultos com ≤ 65 anos idade; |
| <p>AbobotulinumtoxinA, Toxina Botulínica tipo A, Dysport[®], 2009</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Dor e posição cervical anormal associada à distonia cervical, em doentes naïves ou previamente tratados; • Tratamento temporário das rugas de expressão glabellares moderadas a severas, em doentes adultos com < 65 anos; |
| <p>IncobotulinumtoxinA, Toxina Botulínica tipo A, Xeomin[®], 2010</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Dor e posição cervical anormal associada à distonia cervical, em doentes adultos naïves ou previamente tratados; • Blefarospasmo em doentes previamente tratados com Botox[®]; • Tratamento temporário das rugas de expressão glabellares moderadas a severas. |
| <p>RimabotulinumtoxinB, Toxina Botulínica tipo B, Myobloc[®] / Neurobloc[®], 2000</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Dor e posição cervical anormal associada à distonia cervical. |

1.4. EFICÁCIA E SEGURANÇA

O efeito das injeções intradérmicas da BTX-A é transitório, com uma eficácia que pode variar de 2 a 24 meses. Por norma, o efeito da BTX dura entre 2-8 meses na hiperidrose axilar e 3-12 meses na hiperidrose palmar.³ Moffat *et al.*¹⁵ estudaram 45 doentes tratados com Dysport® para a hiperidrose axilar primária, acompanhados durante um período de 24 meses; o tratamento mostrou-se muito eficaz, tendo a maioria dos doentes apresentado resolução completa dos sintomas em 24 horas, mantendo-se assintomáticos por um período mínimo de 3 meses; aos 6 meses, 62% dos doentes desenvolveram sintomas, mas só 12% apresentaram a mesma severidade de sintomas do período pré-tratamento. Outros estudos debruçaram-se sobre a duração do tratamento com BTX-A, nomeadamente James *et al.*¹⁶, que trataram 104 doentes com Dysport®, sendo que 66% dos doentes voltaram para um segundo tratamento aos 6 meses. Absar *et al.*¹⁷ trataram 52 doentes, obtendo um período médio livre de sintomas de 5.97 meses, mas que variou entre os 3-14 meses.

Apesar de eficaz, o uso repetido de BTX ao longo dos anos pode levar ao desenvolvimento de anticorpos que pode afectar o seu efeito biológico. Existem dois tipos de anticorpos: neutralizantes e não neutralizantes. Os anticorpos neutralizantes desenvolvem-se contra a cadeia pesada da BTX e interferem com a eficácia clínica. Apesar de ser uma terapia bastante segura e ser pouco provável que estes anticorpos desenvolvam reacções cruzadas com proteínas endógenas, é possível que os doentes tenham uma diminuição da resposta terapêutica, talvez pela interacção destes anticorpos com os receptores neuronais da BTX.⁶

Os factores de risco para o desenvolvimento de anticorpos podem estar ligados ao tipo de BTX (processo de fabrico, fonte, quantidade de proteína inactiva presente, carga antigénica proteica, presença de proteínas acessórias e excipientes) ou factores ligados ao próprio esquema terapêutico (dose cumulativa de toxina aplicada, intervalo entre tratamentos,

vacinação ou exposição prévia). A melhor estratégia a adoptar é usar a dose mínima eficaz e o maior período possível entre injeções. No entanto, num estudo de larga escala realizado em pacientes tratados com A/Ona para a hiperidrose axilar primária, apenas 0,2% desenvolveram anticorpos neutralizantes e as preparações contendo BTX-A parecem ser menos imunogénicas que as preparações com BTX-B.⁶

Não há evidência de que o uso repetido e prolongado, bem como altas doses de toxina botulínica provoquem degeneração ou atrofia muscular a longo prazo.¹⁴ Os principais efeitos adversos são a dor, edema, sensação de queimadura e hematoma no local da injeção. Pode, também, verificar-se sintomas gripais, cefaleias, reacções alérgicas, dispepsia, xerofthalmia ou ptose palpebral. Contudo, apesar de os doentes serem educados relativamente a possíveis reacções adversas, é igualmente importante enfatizar a baixa probabilidade de ocorrências destas reacções, o facto de a maioria serem de gravidade ligeira-moderada e serem transitórias.¹⁸

1.5. CONTRA-INDICAÇÕES E PRECAUÇÕES

As contra-indicações ao uso da BTX-A são a existência de distúrbios neuromusculares (e.g., miastenia gravis, esclerose lateral amiotrófica); infecções no local de injeção da BTX; hipersensibilidade conhecida a qualquer componente da formulação, nomeadamente a albumina.¹⁹

A BTX-A deve ser evitada em doentes que tomam concomitantemente aminoglicosídeos ou outras substâncias que interferem com a transmissão neuromuscular (e.g., quinidina, sulfato de magnésio, succinilcolina), o que potencia o efeito da BTX-A, bem como condições inflamatórias cutâneas no local da injeção e em mulheres grávidas ou durante a

amamentação (não é conhecido se a toxina é secretada no leite ou afecta o sistema nervoso central da criança).¹⁹

2. HIPERIDROSE

2.1. DEFINIÇÃO

A hiperidrose é definida como uma sudorese excessiva, devida a um distúrbio autonómico crónico, que ultrapassa aquela que é necessária à normal termorregulação.^{3,7,18}

É uma situação subdiagnosticada, devido ao embaraço social, emocional, ocupacional, físico e psicológico que provoca, podendo mesmo afectar a qualidade de vida dos doentes e ser acompanhada por bromidrose (odor desagradável pela colonização bacteriana das áreas afectadas).^{7,18,20,21} Uma pesquisa em larga escala levada a cabo nos Estados Unidos da América revelou que só 38% dos doentes com sintomas característicos de hiperidrose primária procuraram profissionais de saúde.^{18,19}

As axilas são a região mais afectada (73%), seguindo-se as mãos (45.9%), pés (41.1%), couro cabeludo (22.8%) e virilha (9.3%).^{3,18,22}

Em 65% dos casos verifica-se uma história familiar positiva de hiperidrose, o que sugere uma possível base genética na origem da patologia, tendo sido reconhecida uma variante autossómica dominante, que em algumas famílias está ligada a anomalias do cromossoma 14q.^{7,18,20,21}

Existem dois tipos de hiperidrose: primária e secundária. A hiperidrose primária é focal/localizada em 90% dos casos, idiopática, começa na infância e é a mais frequente, afectando 0.6-1% da população saudável.^{3,7,20} Contudo, a hiperidrose localizada também pode ocorrer como resultado de estímulos olfactivos e gustativos, lesões neurológicas, neoplasias intratorácicas, doença de Raynaud e síndrome de Frey.

A hiperidrose secundária é generalizada e despoletada por um fármaco/droga ou condição conhecida (e.g., distúrbios neurológicos, infecções, patologia endócrina, cancro) (**Tabela 2**).

Tabela 2: Diagnóstico diferencial de hiperidrose secundária [adaptado da referência 18]

| | | |
|------------------------|--------------------|--|
| Doença/Condição | Infecciosa | <ul style="list-style-type: none">▪ Infecções agudas virais ou bacterianas;▪ Infecções crónicas (e.g., tuberculose, malária, brucelose). |
| | Neurológica | <ul style="list-style-type: none">▪ AVC;▪ Lesão medular;▪ D. Parkinson; |
| | Endócrina | <ul style="list-style-type: none">▪ Diabetes;▪ Hipertiroidismo;▪ Menopausa;▪ Gravidez;▪ Síndrome Carcinóide;▪ Hiperpituitarismo;▪ Feocromocitoma;▪ Acromegália. |

| | | |
|---|--|--|
| | Outra | <ul style="list-style-type: none">▪ Linfoma ou outras doenças linfoproliferativas;▪ ICC;▪ Ansiedade;▪ Obesidade;▪ Disautonomia familiar. |
| Drogas/fármacos/tóxicos | <ul style="list-style-type: none">▪ Álcool;▪ Cocaína;▪ Heroína;▪ Ciprofloxacina;▪ Aciclovir;▪ Esomeprazol;▪ Sertralina e outros antidepressivos;▪ Acrilamida. | |
| AVC: acidente vascular cerebral; D. Parkinson: doença de Parkinson; ICC: insuficiência cardíaca congestiva. | | |

2.2. EPIDEMIOLOGIA

A prevalência de hiperidrose primária é de 1% a 2.8%, podendo ocorrer em qualquer idade, mas é rara em idosos, o que sugere uma regressão espontânea com a idade. Afecta cerca de 1.6% dos adolescentes e tem uma prevalência semelhante em ambos os sexos.^{3,20,18,21,22}

A prevalência é maior entre os 25 e os 64 anos e é durante a puberdade que se verifica o pico de incidência da hiperidrose (15 a 18 anos).

Nas crianças é mais frequente a hiperidrose palmoplantar, visto que a sudorese destas regiões se inicia após o nascimento. Após a puberdade, a HA é mais frequente, devido ao desenvolvimento das glândulas sudoríparas nesta região.^{18,22}

2.3. ANATOMIA

A maioria das glândulas sudoríparas existentes no corpo humano são écrinas., presentes com maior densidade na região palmar, plantar e axilar, onde é mais frequente o aparecimento de hiperidrose. Produzem um fluido hipotónico e pouco denso, sendo responsáveis pela termorregulação. A produção de suor por estas glândulas varia com o stress, exercício físico e temperatura, podendo atingir os 10L por dia.

As glândulas sudoríparas apócrinas são histologicamente muito semelhantes, mas diferem no canal excretor, que se encontra ligado a um folículo piloso. Estas glândulas aumentam de tamanho e número até aos 18 anos, constituindo 45% das glândulas da região axilar.¹⁸

As glândulas são inervadas pelo sistema nervoso simpático, tendo como principal neurotransmissor a ACh. Os nervos eferentes pós-ganglionares são fibras desmielinizadas,

tipo C. Os segmentos espinhais de T2-T8 inervam os membros superiores, T1-T4 a face e pálpebras, T4-T12 o tronco e T10-L2 os membros inferiores.^{7,18}

2.4. FISIOPATOLOGIA

A fisiopatologia da hiperidrose primária ainda não é bem conhecida. Verificou-se, no entanto, que a densidade de glândulas sudoríparas é normal, mas parece haver uma produção excessiva de suor.¹⁸

Parecem existir desencadeantes, como a ansiedade, stress, calor, exercício, tabaco, álcool e especiarias.¹⁸

A sudorese focal que afecta mãos, pés e axila é controlada pelo sistema límbico e córtex frontal. Por sua vez, a hiperidrose generalizada é termorreguladora e controlada pelo hipotálamo.^{7,20}

As glândulas sudoríparas das palmas e solas são, sobretudo, activadas por estímulos emocionais e as projecções frontais e pré-motoras para o hipotálamo fazem, provavelmente, parte da via eferente. O centro hipotalâmico responsável pela sudorese das palmas, plantas e, em alguns indivíduos, das axilas, está unicamente sob o controlo do córtex cerebral, não sofrendo qualquer influência de outros estímulos, como informação termo-sensitiva.⁷ É por esta razão que durante o sono ou sedação não se regista sudorese nestas regiões, sendo um critério diagnóstico da hiperidrose primária (**Tabela 3**). Uma explicação para a hiperidrose poderá ser, por conseguinte, um deficiente controlo central da sudorese emocional.

2.5. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de hiperidrose poderá ser bastante difícil, uma vez que a percepção de sudorese excessiva é muito subjectiva e mal definida. Um forte impacto negativo na qualidade de vida é o melhor indicador de doença.¹⁸

Numa primeira abordagem, é importante perceber se a sudorese é generalizada e excluir uma possível doença de base ou toma de fármacos/drogas (**Tabela 2**), que justifiquem uma hiperidrose secundária.¹⁸ Sintomas como sudorese nocturna, palpitações, perda de peso e astenia devem ser sistematicamente investigados, tal como história de abuso de drogas ilícitas ou consumo de fármacos com reacções adversas que justifiquem a sudorese. Se persistirem dúvidas, um hemograma completo, função renal e hepática, velocidade de sedimentação, função tiroideia e glicémia, poderão ser fundamentais para esclarecer a situação.¹⁸

O diagnóstico de hiperidrose primária é clínico e de exclusão. Hornberger J. *et al*²³ recomendam os seguintes critérios diagnósticos (**Tabela 3**):

Tabela 3: Critérios clínicos de diagnóstico de hiperidrose primária [adaptado da referência 23]

Sudorese excessiva, focal, sem causa aparente, durante pelo menos 6 meses, com pelo menos 2 das seguintes características:

1. Bilateral e relativamente simétrica;
2. Afecta as actividades de vida diária;
3. Pelo menos 1 episódio por semana;
4. Idade de início inferior a 25 anos;
5. História familiar positiva;
6. Ausência de sudorese durante o sono.

No entanto, existem exames semi-quantitativos/quantitativos, que, apesar de raramente usados na prática clínica, são ferramentas de investigação, que permitem averiguar a eficácia da resposta aos tratamentos, bem como comparar diferentes intervenções terapêuticas. Nestes testes incluem-se a gravimetria, que quantifica o peso do suor produzido numa área pré-definida, num dado período de tempo, através de papel de filtro, e o teste iodo-amido (*Minor starch iodine test*), que cora as glândulas sudoríparas, que são vistas na superfície cutânea como pequenos pontos azuis escuros, servindo para delinear a área hiperidrotica, que deve ser realizado antes da injeção de BTX ou da abordagem cirúrgica. Além disso, existem escalas que avaliam a percepção do doente relativamente à terapêutica instituída, como a Hyperhidrosis Disease Severity Scale (HDSS) ^{18,21}

2.6. TRATAMENTO

Para o tratamento farmacológico da hiperidrose existem meios tópicos, orais, iontoforéticos e injeções de BTX. De todos estes meios, apenas as injeções de BTX-A têm um nível de evidência estabelecido¹³ - nível de evidência A (2 ou mais estudos de classe I, segundo os critérios da *American Academy of Neurology*).

2.6.1. CUIDADOS PRIMÁRIOS - AGENTES TÓPICOS DE PRIMEIRA LINHA

The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) publicou, recentemente, recomendações para o tratamento inicial da hiperidrose. As recomendações passam por evitar os *triggers* da doença (e.g., especiarias, álcool, stress), bem como recorrer a outras medidas, que incluem o uso de *sprays* antitranspirantes, em vez de desodorizantes, e o uso de roupas largas e de fibras naturais.¹⁴

O agente de primeira linha mais usado na hiperidrose é o cloreto de alumínio.²⁰ As preparações tópicas de cloreto de alumínio actuam directamente nas células epiteliais dos canais excretores das glândulas sudoríparas, onde os iões de alumínio ficam retidos, causando um influxo osmótico de água, que acaba por obstruir o canal excretor, ou interagindo com a queratina existente nos ductos excretores.^{7,18} Os seus efeitos não são permanentes, com uma duração normalmente de 48h, e a principal reacção adversa é a irritação cutânea, dependente da concentração de sais de alumínio. O cloreto de alumínio só é efectivo na hiperidrose ligeira a moderada e recomenda-se um período mínimo de tratamento de 6 semanas, após o qual o doente deverá ser referenciado a um dermatologista se não se verificarem melhorias.^{7,18}

O glicopirrolato é um agente anticolinérgico, que pode ser utilizado em formulações tópicas, mas que carece de falta de evidência quanto à eficácia clínica.

2.6.2 CUIDADOS SECUNDÁRIOS – AGENTES DE SEGUNDA LINHA

2.6.2.1. IONTOFORESE

A iontoforese é um processo que permite o fluxo de substâncias ionizadas/princípio activo através dos tecidos intactos, recorrendo a uma corrente eléctrica.⁷ O seu papel na hiperidrose ainda não é bem conhecido e carece de estudos e evidência científica, sendo, contudo, recomendado em muitas *guidelines* como tratamento de segunda linha. Água de torneira, agentes anticolinérgicos (glicopirrolato) e a BTX-A são candidatos à iontoforese, apesar deste último ter como principal obstáculo o grande peso molecular.^{7,18}

Na iontoforese com água de torneira, cada palma e planta são imersas numa tina com água, que está ligada a uma corrente eléctrica de 15-20 mA. O tratamento é realizado a cada 2 ou 3

dias e cada sessão dura aproximadamente 30 minutos. Quando o doente tem a sua sudorese controlada, durante pelo menos 2 semanas, as sessões são de uma vez por cada 2 ou 3 semanas.⁷

Na iontoforese com água de torneira e anticolinérgicos os efeitos mantêm-se durante alguns dias, podendo chegar aos 3 meses na iontoforese com BTX-A.⁷ Os principais efeitos adversos são a sensação de queimadura, formação de vesículas e eritema.^{7,18}

2.6.2.2. AGENTES ORAIS

Fármacos anticolinérgicos orais podem ter indicação *off label* no tratamento da hiperidrose primária, como é o caso do glicopirrolato, da metantelina e oxibutinina, bem como os agonistas adrenérgicos α_2 , como a clonidina.⁷

Os agentes anticolinérgicos actuam por inibição competitiva da ACh a nível dos receptores muscarínicos glandulares (M3). As doses óptimas recomendadas ainda estão sob estudo. Têm como principais efeitos adversos a xerostomia, visão turva, retenção urinária, vertigens, taquicardia e confusão. Estão contraindicados em doentes com miastenia gravis, estenose do piloro, íleus paralítico e glaucoma de ângulo fechado, devendo ser usados com precaução em doentes com refluxo gastroesofágico, glaucoma, obstruções no trato de saída da bexiga e na insuficiência cardíaca.^{7,18}

2.6.2.3. TOXINA BOTULÍNICA

2.6.2.3.1. HIPERIDROSE AXILAR (HA) PRIMÁRIA

A BTX-A é, geralmente, usada no tratamento da HA primária quando a terapêutica tópica falha.

Heckmann *et al.*²⁴ estudaram 158 doentes com HA primária (estudo classe I), tratados com A/Abo (100U em cada axila), quantificando a sudorese através de gravimetria. Os seus resultados revelaram uma redução significativa na sudorese ($p < 0.001$) na 2ª e 24ª semana de tratamento, sem reacções adversas registadas.

Naumann *et al.*²⁵ investigaram o efeito da A/Ona em 320 doentes com HA (estudo classe I), injectando 50U em cada axila, tendo sido reavaliados 1, 4, 8, 12 e 16 semanas após o tratamento; verificou-se uma redução superior a 50% relativamente à sudorese antes do tratamento, inclusive na 16ª semana de seguimento. No mesmo estudo, 94% dos doentes tratados com BTX-A responderam ao tratamento, comparativamente a 36% do grupo placebo.

É um tratamento temporário, mas mais efectivo do que os agentes tópicos, provocando uma redução da sudorese de 75-100%.^{7,18} Os efeitos mantêm-se durante 2-24 meses, sendo, por isso, um tratamento para toda a vida, que levanta muitas questões de custo-efectividade. As injecções são repetidas quando os sintomas recorrem.¹⁸ O aumento das doses de BTX-A não aumenta a eficácia do tratamento relativamente a doses seguras, o mesmo não se verificando com a repetição das injecções.

Lecouflet *et al.*³ estudaram 83 doentes com HA primária tratados com injecções intradérmicas de BTX-A, durante 11 anos, com uma média de 4 sessões de tratamento, verificando um significativo aumento da eficácia da toxina com a repetição das injecções: o mínimo e máximo de eficácia com a primeira injecção de BTX-A foi, respectivamente, 3

semanas e 18 meses; na última injeção, o mínimo foi de 3 semanas e o máximo de 48 meses. Pensa-se que este aumento de eficácia com repetições de injeções de BTX-A se deva a uma taxa mais lenta de regeneração dos axónios motores terminais.³ Contudo, já foi sugerida a hipótese da formação de anticorpos neutralizantes após a repetição de injeções de BTX-A, o que é bastante plausível, dada a origem bacteriana da toxina^{18,20}

As injeções são intradérmicas e múltiplas, aplicadas num padrão em rede, com uma agulha pequena (30 gauge), a alguns milímetros de profundidade, 2-2.5U em cada local.

As complicações são raras e pouco severas, como as cefaleias, mialgias, prurido e, mais raramente, regista-se uma sudorese compensatória após a administração da BTX-A, numa zona não previamente afectada.^{3,7,25}

2.6.2.3.2 HIPERIDROSE PALMOPLANTAR PRIMÁRIA

A BTX-A também pode ser usada nas regiões palmares e plantares, mas o tratamento é mais doloroso e requer grande capacidade e precisão técnica na aplicação da toxina por serem zonas densamente inervadas e com vascularização superficial. Injeções mal aplicadas podem ser muito dolorosas e originar, mais tarde, fraqueza muscular, especialmente na eminência tenar. Na planta do pé a inervação e vasos sanguíneos são mais profundos, devido à grande espessura do estrato córneo, havendo menos riscos de fraqueza muscular ou outras complicações.²⁶

Já foram elaborados diversos estudos que comprovam a eficácia da A/Abo, A/Ona e B/Rima na hiperidrose palmoplantar relativamente a grupos controlo (placebo).^{3,7}

A duração média de eficácia terapêutica da BTX-A é de 28 semanas. Geralmente, os doentes com hiperidrose palmoplantar recebem dois tratamentos por ano e a duração do tratamento varia de 5 a 7 meses.²¹

Os principais efeitos adversos são a dor, desconforto e o edema ligeiro. Pode também ocorrer diminuição da força de preensão do polegar e hiperidrose compensatória. Em alguns casos, ocorre anidrose, o que implica a prescrição de hidratantes para evitar a maceração da pele. Na hiperidrose palmar a principal reacção adversa é a fraqueza muscular, que pode atingir 6%-77% dos pacientes. É transitória e tende a desaparecer poucas semanas após o tratamento. Assim, é aconselhado no primeiro tratamento de hiperidrose palmar tratar a mão não dominante e, poucas semanas depois, a mão dominante para o caso de serem necessários ajustes de dose.^{21,26}

Para maior conforto e precisão técnica nos doentes submetidos a tratamentos com BTX-A, pode recorrer-se à aplicação tópica de lidocaína a 2.5%, ou à aplicação de *spray* de diclorotetrafluoretano, que, no entanto, não é muito eficaz em penetrar o estrato córneo da planta do pé. A anestesia vibratória para mascarar a dor também demonstrou eficácia muito variável. Outros autores sugerem uma massagem local. Contudo, o *gold standard* consiste no bloqueio dos nervos ulnar e mediano, ou, por vezes, do nervo radial, na hiperidrose palmar, e dos nervos tibial posterior e sural, na hiperidrose plantar. O bloqueio nervoso tem uma baixa incidência de parestesias e a lesão nervosa é muito rara. Recentemente, a crioanestesia tem sido aplicada e é preferida pelos doentes, consistindo na aplicação de gelo durante 15 minutos e apresentando bons resultados. Na planta do pé deverá ser complementada por outra técnica, por exemplo, a anestesia vibratória.²⁶

Para aliviar a dor após o procedimento poderão, ainda, ser prescritos AINES ou paracetamol.^{18,21}

2.6.2.3.3 QUE DOSES USAR?

Cada frasco de BTX-A contém 100U de neurotoxina. Segundo as informações de prescrição, a neurotoxina pode ser diluída em 1 a 8mL de solução salina a 0.9% não conservada, para criar uma dose final de 1.25 a 10U por 0.1mL.

Na prática clínica, as diluições e volumes por injeção são variáveis e dependem do número de unidades que se pretendem injectar e da preferência do médico. Muitas publicações aconselham a diluição de BTX-A em 4mL de solução salina a 0.9%, aplicados com seringas de 1cc para a hiperidrose palmar e plantar, o que possibilita a administração de 2.5U por 0.1mL de injeção. Volumes maiores não são recomendados pelo risco de difusão e fraqueza muscular. Uma agulha de 30 gauge é o padrão, mas está documentada menos dor para agulhas de 31 ou 32 gauge.²⁶

A diluição com solução salina conservada parece ser igualmente eficaz e não provoca tanta dor no local da injeção. O armazenamento da BTX-A nativa deve ser feito a temperaturas de 2°C-8°C, por um período igual ou inferior a 24 meses. O armazenamento após diluição deve ser usado até 4 horas depois (temperatura de 2°C-8°C), mas poderá ser usado até às 6 semanas se for armazenado a 4°C.²⁶

A dose total de BTX-A aplicada na hiperidrose palmoplantar é variável e depende do tamanho da palma e planta em causa. A média é a aplicação de 100U de BTX-A por palma (pode variar entre 25-220U), 2.5-5U por injeção, em 45 ou 50 pontos, separados por 1-1.5cm.²⁶ Na planta do pé a dose média de BTX-A é de 150-250U por planta, com 2-3U por injeção, com uma grelha terapêutica idêntica à da palma, mas com pontos separados por 2 cm.²⁶

2.6.2.4. TRATAMENTO CIRÚRGICO

As abordagens cirúrgicas incluem a excisão local das glândulas ou curetagem subcutânea e a simpatectomia torácica endoscópica (ETS).

A ETS é o tratamento cirúrgico mais utilizado.^{7,18} É permanente e está reservada para situações em que abordagens menos invasivas falharam, tendo-se revelado muito eficaz, bloqueando a libertação pré-sináptica de acetilcolina.³ Foi formalmente introduzida na década de 80 e tem uma taxa de sucesso que ronda os 92-100%. A ressecção é realizada mais frequentemente a nível de T2-T3, mas estudos recentes confirmam que a ablação isolada de T2 é tão eficaz como T2-T3. Uma variante usada para a hiperidrose plantar é a ressecção de L3, mas o alto risco de disfunção sexual torna esta opção menos favorável.^{7,18}

Os doentes devem estar cientes da natureza irreversível desta abordagem, bem como da permanência de efeitos adversos, como a hiperidrose compensatória, o mais frequente (50-80% dos doentes).³

A hiperidrose compensatória é um efeito adverso imprevisível, que pode ocorrer em qualquer parte do corpo não tratada e parece ser uma resposta fisiológica a uma redução da área de refrigeração corporal.^{18,29} Afecta, sobretudo, os segmentos abaixo da simpatectomia.⁸ O dorso é a região mais afectada (42.1%), seguindo-se a região peitoral (35.5%), abdómen (7.9%), face (5.3%), axilas (2.6%), coxas (2.6%) e pés (1.3%).²⁷ Recentemente, foram descritos 2 casos de hiperidrose compensatória após simpatectomia, que responderam com sucesso a baixas doses de BTX-A, por mais de 10 meses.⁷

Outras complicações incluem a síndrome de Horner transitória, derrame pleural, pneumotórax, atelectasias, neuralgia e síndrome de Frey, sendo, no entanto, muito menos frequentes.^{3,7,27}

3. Aplicações Off Label

3.1. SÍNDROME DE FREY

A síndrome de Frey também é conhecida como hiperidrose gustativa ou síndrome auriculotemporal e ocorre após parotidectomia ou, mais raramente, após extracção da glândula submandibular, fractura dos côndilos mandibulares ou trauma obstétrico por fórceps. Causas não traumáticas incluem simpatectomias, neuropatia autonómica diabética, herpes zoster e doenças metabólicas. Foi descrita, pela primeira vez, em 1853, por *Baillarger* e, em 1923, *Lucja Frey* esclareceu o papel do nervo auriculotemporal na hiperidrose gustativa.^{7,8,28,29}

Esta síndrome é mais comum do que anteriormente se pensava e a incidência pode mesmo chegar aos 95% se for realizado o *starch-iodine test*.²⁹ Contudo, apenas uma minoria dos doentes necessitarão de tratamento.^{7,18,28}

A síndrome de Frey resulta de uma lesão irritativa ou mecânica das fibras vegetativas parassimpáticas do nervo auriculotemporal, o que provoca uma regeneração aberrante das fibras parassimpáticas pós-ganglionares entre o gânglio ótico e os receptores das glândulas sudoríparas e vasos sanguíneos subcutâneos, provocando eritema (40% dos doentes), calor (20% dos doentes) e desconforto das áreas pré-auricular e temporal, acompanhadas de sudação (80% dos doentes) durante a mastigação de alimentos. Essa regeneração aberrante demora algum tempo a desenvolver-se – tempo de latência -, que varia entre 2 semanas a 2 anos.^{7,18,28,29}

A melhor forma de prevenir a síndrome de Frey é reduzir o mais possível a ferida cirúrgica, preferindo sempre que possível a parotidectomia parcial superficial. Radioterapia e

retalhos cutâneos de maior espessura após a cirurgia diminuem a incidência da síndrome de Frey, em detrimento de retalhos finos. Outras formas de prevenção incluem a interposição de barreiras que impeçam a regeneração aberrante de fibras, como os retalhos com fáscia temporoparietal, com o músculo esternocleidomastoideu ou com substâncias/matrizes de preenchimento.

As opções terapêuticas existentes, além da BTX, são a cirurgia de interposição de uma barreira entre a pele e a glândula parótida (eg. fáscia temporoparietal, enxerto dérmico), os fármacos anticolinérgicos tópicos (eg. escopolamina e glicopirrolato), os sais de alumínio tópicos, a simpatectomia cervical, a ressecção do plexo timpânico e a ressecção do nervo glossofaríngeo.⁷

A injeção de BTX-A é efectiva, duradoura e bem tolerada. A duração da eficácia do tratamento é prolongada (6 a 18 meses), mas pode ser necessário apenas um tratamento ou repetir os tratamentos no caso de recorrência de sintomas.^{18,28} A idade e sexo não parecem afectar a duração da eficácia do tratamento e múltiplos autores concluíram que a quantidade de toxina injectada ou a extensão da área afectada também não parece exercer qualquer influência.²⁸ Várias hipóteses foram sugeridas para explicar a longa eficácia do tratamento, mas a mais plausível parece ser uma atrofia progressiva das glândulas sudoríparas ou das fibras musculares em redor das glândulas ou uma pobre regeneração dos nervos autonómicos.²⁸

Antes do tratamento, a área afectada é determinada pelo *starch-iodine test* e é dividida em quadrados de 4cm², no centro dos quais é injectada a BTX (0.5-2.5U/cm²).

Cantarella G. *et al.*³⁰ avaliaram 7 doentes entre os 30-68 anos, com síndrome de Frey severo, tratados com BTX-B (80U/cm²), concluindo que 6 em 7 dos doentes tiveram remissão completa dos sintomas em um mês, podendo ser um tratamento em alternativa à BTX-A. Os resultados mantiveram-se estáveis por 6 meses em 4 doentes e por 9 meses nos restantes.

Alguns estudos também verificaram que tratamentos repetidos provocam uma redução progressiva da área afectada, bem como um aumento progressivo da eficácia do tratamento.

A resposta ao tratamento é individual e imprevisível: existem casos de doentes resistentes à BTX-A, bem como doentes com recorrência precoce dos sintomas em qualquer fase do tratamento. Contudo, Steffen A. *et al.*²⁸ não encontraram características particulares nestes doentes, o que seria importante para planeamento pré-tratamento.

Pelo facto de a BTX ser um tratamento efectivo na maioria dos doentes, minimamente invasivo, bem tolerado e duradouro (> 6 meses), é apontado como um tratamento de 1ª linha na síndrome de Frey.²⁹

3.2. DOENÇA DE HAILEY-HAILEY

A doença de Hailey-Hailey (DHH) é também designada de pênfigo familiar crónico benigno. Trata-se de uma doença acantolítica, incomum (1:50 000), autossómica dominante, com penetrância incompleta e história familiar positiva em 70% dos casos, por mutações no gene ATP2C1, que codifica a bomba de Ca^{2+} -ATPase, com alterações da sinalização intracelular dependente do Ca^{2+} , que leva a uma perda de adesão intercelular na epiderme. Consequentemente, a doença caracteriza-se por bolhas flácidas, erosões e placas eritematosas, nas regiões intertriginosas, principalmente na região axilar, inguinal e pescoço. O carácter crónico da doença leva a um espessamento cutâneo.³¹

Foi pela primeira vez descrita em 1939, pelos irmãos Hailey. É uma doença que costuma surgir logo após a puberdade, manifestando-se entre os 20-40 anos, em que a sensação dolorosa ou pruriginosa nas zonas de erosão intertriginosas e o odor fétido comprometem muito a qualidade de vida dos doentes. As infecções são comuns. A regra é a ocorrência de

erupção bilateral e simétrica. No entanto, há casos em que a doença tem uma expressão unilateral, por mosaicismo.^{18,31}

À doença de base somam-se agressores externos, como a humidade, fricção, calor, colonização microbacteriana e infecções secundárias.

Os tratamentos clássicos consistem em antibióticos tópicos e sistémicos, em corticosteróides tópicos ou sistémicos, retinóides, vitamina D3 e tacrolimus. Mais recentemente, surgiram métodos cirúrgicos, como a excisão da área afectada e cicatrização por segunda intenção, excisão com enxerto, dermabrasão e ablação com laser.

Verificou-se que as injeções de BTX-A podem ser eficazes e uma alternativa não cirúrgica segura para o tratamento desta doença, visto que diminuem a produção de suor face ao calor, que é um factor agravante da DHH.¹⁸ Normalmente, a BTX-A é usada como terapia adjuvante das modalidades terapêuticas clássicas, em doentes com doença grave e resistente ao tratamento convencional.

Bessar GR. *et al.*³¹ estudaram duas irmãs com DHH, tratadas com antibióticos e corticosteróides tópicos e sistémicos, que, diante a falta de resposta satisfatória, iniciaram terapêutica adjuvante com 125U de BTX-A na axila de uma irmã e na região inguinal da outra. A resposta foi muito satisfatória para a doente tratada para a região inguinal e completa na doente tratada para a região axilar, que abandonaram os tratamentos clássicos anteriores.

Koeyers WJ. *et al.*³² estudaram 6 pacientes com DHH extensa, confirmada por diagnóstico histológico da pele. Foram injectadas 500U de BTX-A, diluídas em 2.5mL de NaCl a 0.9% nas zonas afectadas, que demonstraram melhorias dramáticas nos 6 pacientes, com remissão completa em 4, seguidos durante 20 meses.

O custo elevado é uma barreira ao seu uso e mais estudos são necessários para definir a eficácia e relação custo-benefício desta terapêutica.

3.3. ÚLCERA PLANTAR NEUROPÁTICA

A úlcera plantar neuropática está, sobretudo, associada à diabetes e ao alcoolismo, sendo que o principal factor responsável pelo seu desenvolvimento é a perda de sensibilidade, que torna o doente inconsciente das agressões a que os pés estão sujeitos, podendo culminar na infecção, osteomielite, gangrena e, em casos mais graves, na amputação.

A *British Association of Dermatologists*³³ relatou o caso de um doente de 51 anos, que desenvolveu uma úlcera neuropática plantar profunda, por neuropatia alcoólica. As infecções recorrentes e múltiplas culminaram em osteomielite, que se traduziram na neuro-osteoartropatia de *Charcot*. A úlcera crónica persistia há 4 anos e, face à resistência à terapêutica convencional, foi injectada BTX-A em redor da úlcera (70U), em dois tempos distintos: após a primeira injeção verificou-se uma melhoria imediata e, 3 meses depois, aquando do segundo tratamento, verificou-se uma cicatrização completa da úlcera.

Pensa-se que a inibição da sudorese promova um ambiente mais propício à cicatrização das úlceras, por diminuir a maceração local.

3.4. SEBORREIA

A seborreia é uma queixa frequente em dermatologia e está frequentemente associada a acne. Ao contrário das glândulas sudoríparas écrinas, que são reguladas primariamente pelas fibras colinérgicas do sistema nervoso simpático, as glândulas sebáceas são sobretudo reguladas pelos androgénios. No entanto, o tamanho dos poros e produção de sebo também podem ser influenciados pela actividade do músculo erector do pêlo e a activação de receptores muscarínicos locais das unidades pilossebáceas pela ACh.³⁴

Rose *et al.*³⁴ verificaram que a injeção intradérmica de BTX-A na fronte resultou numa diminuição significativa da produção de sebo em 23 doentes com seborreia, verificando uma redução de pelo menos 50% dos valores de base, após uma semana de tratamento, e uma redução média de 80% com um mês de tratamento. A BTX-A poderá ser uma alternativa em doentes com acne não quístico, que não toleram ou não têm indicação para iniciar isotretinoína.

3.5. SÍNDROME DE RAYNAUD

A síndrome de Raynaud (RS) é um distúrbio vasospástico, mais comum nos dedos das mãos e pés, podendo acometer outros locais, como as orelhas e nariz, associando-se, frequentemente, ao frio e stress emocional, manifestando-se com palidez, cianose e hiperémia, podendo apresentar as três fases, ser bicolor ou manifestar-se apenas com palidez. Além da dor e parestesias, em casos extremos, pode levar à ulceração e gangrena da pele. A patofisiologia ainda não está totalmente esclarecida, mas o mecanismo de base consiste numa vasoconstrição, que induz um estado de isquémia nas extremidades.³⁵

Os tratamentos actuais passam, numa primeira fase, por alterações comportamentais (evitar desencadeantes: álcool, nicotina, baixas temperaturas e stress). Se os sintomas persistirem, seguem-se os bloqueadores dos canais de cálcio. Em formas renitentes pode optar-se por tratamentos mais invasivos, como bloqueios nervosos, simpatectomias digitais, *bypass* arterial e amputações.

A BTX-A tem sido apontada como uma opção terapêutica no tratamento da isquémia vasospástica, com um efeito rápido antiálgico e uma prolongada melhoria na perfusão local durante meses a anos.¹⁸ Estes resultados levam a pensar que a BTX-A não só altera a libertação de ACh, o que paralisa o músculo liso da parede vascular, provocando

vasodilatação, como também exerce efeito em outros mediadores e receptores na parede dos vasos sanguíneos, como a noradrenalina.^{18,35} No RS há uma *upregulation* dos receptores vasculares adrenérgicos, induzida pela isquemia local crónica, e uma libertação de norepinefrina (NE) nos terminais nervosos irritados, sob o estímulo do frio ou stress emocional, um dos possíveis veículos de actuação da BTX. A BTX-A mostrou reduzir a amplitude da vasoconstrição das artérias uterinas em modelos animais, mediada pela NE, em 80% dos casos.³⁵ Além disso, a BTX-A também parece exercer efeitos na libertação de outros mediadores que afectam o tónus vascular, bem como a inflamação e nocicepção, como o CGRP e o VIP, bem como a substância P e o glutamato libertados pelas fibras aferentes tipo C.^{18,35} Estes mecanismos que explicam os efeitos vasodilatadores, analgésicos e anti-inflamatórios da BTX, abrem portas para outros tratamentos já mencionados, como a enxaqueca crónica, ou mesmo o tratamento de patologia oncológica (por melhorar a distribuição da terapêutica anti-tumoral por vasodilatação da vascularização do tumor), que estão fora do âmbito deste trabalho.³⁵

Smith L. *et al.*³⁶ relataram o caso de uma doente de 52 anos, com RS há 30 anos, com dor resistente à terapêutica convencional e múltiplas ulcerações digitais. Foi injectado um total de 100U de BTX-A na face palmar de cada mão, ao longo do bordo lateral das metacarpofalângicas, raiz dos dedos e espaço interdigital. O estudo doppler revelou uma melhoria na circulação 30 minutos após o tratamento e o doente referiu uma melhoria imediata da dor. A única reacção adversa notada foi uma perda moderada da força dos músculos tenares, bilateralmente, verificando-se uma cicatrização da maioria das úlceras aos 3 meses de tratamento.

Fregene A. *et al.*³⁷ avaliaram 26 pacientes com RS, injectando 10-100U de BTX-A em cada tratamento (média de 77U por tratamento), concluindo que houve um evidente alívio da dor, com 75% dos doentes a diminuir a sua escala visual analógica para a avaliação da dor; 57%

melhoraram as alterações na coloração cutânea, 56% a saturação periférica de oxigénio; verificou-se a cura das úlceras digitais, durante um período médio de 9.5 semanas; as complicações decorrentes do tratamento foram mínimas, sendo que 6 pacientes referiram fraqueza muscular dos músculos intrínsecos das mãos após as injeções.

Kossintseva & Barankin³⁵ relataram o caso de uma mulher de 32 anos, com hiperidrose axilar e palmar, concomitante com RS. A paciente foi tratada inicialmente à HA, com 100U em cada axila e ligeira melhoria do seu RS às 2 semanas de controlo. Posteriormente, realizou o tratamento da hiperidrose palmar, com 100U em cada palma. Às 6 semanas de *follow-up*, a paciente não só reportou uma melhoria de 85% na sua hiperidrose, como do RS (mãos menos frias, edemaciadas e dolorosas, com menor variação da coloração cutânea), que se manteve aos 12 meses de *follow-up*.

3.6. ALOPÉCIA AREATA

Alopécia areata (AA) é uma alopecia não cicatricial comum, caracterizada pela perda de cabelo em uma ou mais áreas corporais, normalmente o couro cabeludo, em padrão oval/redondo. A patogénese ainda não é bem compreendida, mas há já evidência de uma base auto-imune, com resposta imunitária mediada por células T. Alguns neuropeptídeos produzidos pelos nervos cutâneos alteram a imunoreactividade, como a substância P (SP) e CGRP.³⁸

Actualmente, pensa-se que a BTX-A esteja envolvida na inibição da libertação pré-sináptica de neuropeptídeos, como a SP e CGRP, o que poderá explicar o seu potencial uso na AA. Contudo, são necessários mais estudos que comprovem a eficácia da BTX-A.³⁸

3.7. PRURIDO NEUROPÁTICO

A BTX-A parece reduzir o prurido induzido pela histamina, o que poderá ser útil no tratamento de patologia pruriginosa, que não responde à terapêutica convencional. O prurido acompanhado por sensação de queimadura e formiguelo, sem sinais de doença cutânea primária, é, na maioria das vezes, de origem nervosa, por lesão das raízes dos nervos, das fibras sensitivas cutâneas ou compressão periférica. O tratamento consiste na aplicação tópica de capsaicina, que provoca uma depleção de neurotransmissores das fibras nervosas.³⁹

Wallengren *et al.*³⁹ avaliaram 6 doentes com prurido neuropático e verificaram uma melhoria sintomática em todos os doentes após 1 semana de tratamento (redução média do prurido de 28% avaliada pela escala visual analógica). A BTX-A actua nas fibras nervosas tipo C, diminuindo a libertação de neuropeptídeos, muito provavelmente através dos receptores TRPV, os mesmos onde actua a capsaicina.

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

A BTX é uma neurotoxina produzida pela bactéria *Clostridium botulinum*, que inibe a libertação de ACh, o que resulta numa paralisia flácida. É considerado o maior veneno da humanidade e, paradoxalmente, uma arma terapêuticas de diversas entidades nosológicas. A descoberta da BTX com finalidade terapêutica percorreu um longo percurso, desde a sua primeira aplicação no blefarospasmo, até à evidência actual de que a toxina interfere com outros mediadores inflamatórios e nociceptivos, como o CGRP, VIP, substância P e glutamato, conferindo-lhe propriedades vasodilatadoras, analgésicas e anti-inflamatórias.

Na Dermatologia, a BTX revolucionou a correcção das rugas faciais e é incontestável o seu papel actual no tratamento da hiperidrose primária.

A hiperidrose primária caracteriza-se por uma produção excessiva de suor, causada pelo aumento do estímulo colinérgico ao nível das glândulas sudoríparas, afectando geralmente as palmas, plantas e axilas, o que interfere fortemente com a qualidade de vida do doente.

A hiperidrose não é rara e acredita-se que seja subdiagnosticada, em parte devido ao embaraço social que provoca, pelo que o médico deve estar atento e não desvalorizar os sintomas do doente, que podem ser causa de forte estigmatização social ou mesmo denunciar uma patologia de base grave e potencialmente tratável.

A patofisiologia ainda é mal compreendida, mas acredita-se estar ligada a uma hiperestimulação do sistema nervoso autónomo, sob controlo cortical e associada a factores que despoletam sudorese excessiva, como o stress, ansiedade, calor, exercício e especiarias. A compreensão da inter-relação entre os mecanismos que desencadeiam, que controlam e medeiam a hiperidrose, alvo de vários estudos recentes, poderá abrir portas para novas abordagens terapêuticas. A hiperidrose tem, igualmente, uma componente familiar, o que

sugere uma base genética, podendo ocorrer em qualquer idade, sendo rara no idoso e mais frequente na infância e adolescência.

O diagnóstico baseia-se na clínica do doente e implica, numa primeira fase, a exclusão de causas secundárias de hiperidrose, potencialmente tratáveis. No entanto, o diagnóstico pode ser difícil, devido à subjectividade das queixas do doente, o que levou Hornberger J. *et al.* a estabelecer parâmetros clínicos que ajudam o médico no diagnóstico e que pressupõem um excesso de sudorese focal, por um período mínimo de 6 meses, sem causa aparente, com pelo menos dois dos seguintes critérios: excesso de sudação simétrica e bilateral; interferência com AVD; pelo menos um episódio por semana; idade inferior a 25 anos; história familiar positiva; ausência de sudorese durante o sono.

Segundo as orientações da NICE, o tratamento da hiperidrose primária deverá ser escalonado, começando com uma abordagem conservadora e pouco invasiva, como a evicção dos factores que despoletam agravamento da sudorese e antiperspirantes tópicos, como os sais de cloreto de alumínio. Em caso de persistência da hiperidrose, o doente dispõe, ainda, da iontoforese e de agentes orais anticolinérgicos, que, no entanto, carecem de estudos e evidência científica que permitam delinear uma abordagem sistematizada nos doentes com hiperidrose, além das reacções adversas associadas aos anticolinérgicos, que inviabilizam um tratamento a longo prazo. A simpatectomia laparoscópica é um tratamento permanente e de último recurso, com uma taxa de sucesso superior a 90%, mas que leva, com frequência, ao desenvolvimento de hiperidrose compensatória.

É neste contexto que surge a BTX, um tratamento temporário, mas mais efectivo que os agentes tópicos. Das 7 isoformas existentes de neurotoxina, apenas a BTX-A e a BTX-B têm aplicações terapêuticas, sendo que a maioria dos estudos se debruçam sobre a BTX-A no tratamento da hiperidrose axilar. Encontram-se disponíveis várias preparações da neurotoxina aprovadas pela FDA. A aplicação da BTX requer prática e experiência clínica, bem como um

profundo conhecimento anatómico e funcional das áreas tratadas. O tratamento é realizado com uma injeção intradérmica nas áreas afectadas, com aplicação de 2-2,5U por injeção, num padrão em rede. É um tratamento bem tolerado e eficaz, mas com efeitos transitórios, o que implica a repetição das injeções, com possibilidade, embora rara, de formação de anticorpos neutralizantes, mas verificando-se um aumento da eficácia com a repetição do tratamento. O efeito e eficácia da BTX apresentam grande variabilidade individual e ainda não foram identificadas características que expliquem as diferenças encontradas entre doentes.

Destaca-se, ainda, a vasta aplicabilidade *off label* da BTX no tratamento de várias patologias, salientando-se a síndrome de Frey, uma hiperidrose auriculotemporal, mais frequentemente associada a parotidectomia, na qual a BTX se revelou efectiva, com efeitos duradouros e bem tolerados.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, em primeiro lugar, ao Doutor Ricardo Vieira, o meu orientador, pela inexcedível disponibilidade manifestada, pelo empenho no esclarecimento de dúvidas, orientação e correcção científica.

Agradeço, por fim, à minha família, pelo apoio incondicional ao longo de todo o meu percurso académico.

BIBLIOGRAFIA

1. Carruthers A, Carruthers J. The treatment of glabellar furrows with botulinum A exotoxin. *J Dermatol Surg Oncol.* 1990;16:83.
2. Abrams SB, Hallett M. Clinical utility of different botulinum neurotoxin preparations. *Toxicon.* 2013;67:81-86.
3. Lecouflet M, Leux C, Fenot M, Célerier P, Maillard H. Duration of efficacy increases with the repetition of botulinum toxin A injections in primary axillary hyperhidrosis: a study in 83 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69:960-4.
4. Dressler D, Saberi FA. Botulinum toxin: mechanisms of action. *Eur Neurol.* 2005;53:3-9.
5. Feily A, Fallahi H, Zandian D, Kalantar H. A succinct review of botulinum toxin in dermatology; update of cosmetic and noncosmetic use. *J Cosmet Dermatol.* 2011;10:58-67.
6. Naumann M, Boo LM, Ackerman AH, Gallagher CJ. Immunogenicity of botulinum toxins. *J Neural Transm.* 2013;120:275-290.
7. Lakraj AD, Moghimi N, Jabbari B. Hyperhidrosis: Anatomy, Pathophysiology and Treatment with emphasis on the role of botulinum toxins. *Toxins (Basel).* 2013;5:821-40.

8. Kukreja R, Singh B. Biologically active novel conformational state of botulinum, the most poisonous poison. J Biol Chem. 2005;47:39346-52.

9. Food and Drug Administration. Protecting and Promoting Your Health. Information for Healthcare Professionals: OnabotulinumtoxinA (marketed as Botox/Botox Cosmetic), AbobotulinumtoxinA (marketed as Dysport) and RimabotulinumtoxinB (marketed as Myobloc) [Archived Content on the Internet]. Washington, DC: U.S. Department of Health & Human Services; 2013 [updated 2013 Aug 15; cited 2014 August 25]. Available from:<http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/postmarketdrugsafetyinformationforpatientsandproviders/drugsafetyinformationforhealthcareprofessionals/ucm174949.htm>.

10. Food and Drug Administration. Protecting and Promoting Your Health. FDA approves Botox to treat overactive bladder [FDA news release on the Internet]. Washington, DC: U.S. Department of Health & Human Services; 2013 [updated 2013 Jan 22; cited 2014 August 25]. Available from:
<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm336101.htm>.

11. Food and Drug Administration. Protecting and Promoting Your Health. FDA approves Botox to treat chronic migraine [FDA news release on the Internet]. Washington, DC: U.S. Department of Health & Human Services; 2010 [updated 2013 Apr 19; cited 2014 August 25].
Available from:
<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2010/ucm229782.htm>.

12. Food and Drug Administration. Protecting and Promoting Your Health. FDA approves Botox Cosmetic to improve the appearance of crow's feet lines [FDA news release on the Internet]. Washington, DC: U.S. Department of Health & Human Services; 2013 [updated 2013 sept 11; cited 2014 August 25]. Available from: <http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm367662.htm>.

13. Dressler D. Comparing Botox[®] and Xeomin[®] for axillar hyperhidrosis. *J Neural Transm*. 2010;117:317-319.

14. National Institute for Health and Care Excellence. Hyperhidrosis. Clinical knowledge summary [document on the Internet]. United Kingdom: The Institute; 2014 [updated 2014; cited 2014 Aug 26]. Available from: <http://cks.nice.org.uk/hyperhidrosis#!scenario>.

15. Moffat CE, Hayes WG, Nyamekye IK. Durability of botulinum toxin treatment for axillary hyperhidrosis. *Eur J Endovasc Surg*. 2009;38:188-191.

16. James R, Phillips D, Collin J. Durability of botulinum toxin injection for axillary hyperhidrosis. *Br J Surg*. 2005;92:834-5.

17. Absar S, Onwudike M. Efficacy of botulinum toxin type A in the treatment of focal axillary hyperhidrosis. *Dermatol Surg*. 2008;34:751-5.

18. Benson RA, Palin R, Holt PJE. Diagnosis and management of hyperhidrosis. *BMJ*. 2013;347:f6800.

19. Strutton DR, Kowalski JW, Glaser DA, Stang PE. US prevalence of hyperhidrosis and impact on individuals with axillary hyperhidrosis: results from a national survey. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51:241-8.
20. Rosell K, Hymnelius K, Swartling C. Botulinum Toxin Type A and B Improve Quality of Life in Patients with Axillary and Palmar Hyperhidrosis. *Acta Derm Venereol.* 2013;93:335-339.
21. Mannava S, *et al.* Treatment of palmar hyperhidrosis with botulinum neurotoxin A. *J Hand Surg.* 2013;38(2):398-400.
22. Lear W, Kessler E, Solish N, Glaser DA. An epidemiological study of hyperhidrosis. *Dermatol Surg.* 2007;33:S69-75.
23. Hornberger J, Grimes K, Naumann M, Glaser DA, Lowe NJ, Naver H, *et al.* Recognition diagnosis, and treatment of primary focal hyperhidrosis. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51:274-86.
24. Heckmann M, Ceballos-Baumann AO., Plewig G. Botulinum toxin A for axillary hyperhidrosis (excessive sweating). *N Engl. J. Med.* 2001;344:488-493.
25. Naumann M., Lowe N.J. Botulinum toxin type A in treatment of bilateral primary axillary hyperhidrosis: randomized, parallel group, double blind, placebo controlled trial. *BMJ.* 2001;323:596-599.

26. Glaser DA, *et al.* Palmar and Plantar Hyperhidrosis: Best Practice Recommendations and Special Considerations *Cutis*. 2007;79(suppl5):18-28.
27. Askari A, Kordzadeh A, Lee GH, Harvey M. Endoscopic thoracic sympathectomy for primary hyperhidrosis: a 16-year follow up in a single UK centre. *Surgeon*. 2013;11:130-3.
28. Steffen A, Rotter N, König IR, Wollenberg B. Botulinum toxin for Frey's syndrome: a closer look at different treatment responses. *J Laryngol Otol* .2011;126:185-189.
29. Bree R, Wall I, Leemans CR. Management of Frey Syndrome. *Head Neck Surg*. 2007;29:773-778.
30. Cantarella G, Berlusconi A, Mele V, Cogiamanian F, Barbieri S. Treatment of Frey's syndrome with botulinum toxin type B. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;143(2):214-8.
31. Bessa GR, Manzoni AP, Bonamigo RR, Grazziotin TC, Weber MB. Hailey-Hailey disease treatment with botulinum toxin type A. *An Bras Dermatol*. 2010;84(5):717-22.
32. Koeyers WJ, Geer S, Krekels G. Botulinum toxin type A as an adjuvant treatment modality for extensive Hailey-hailey disease. *J Dermatol Treat*. 2008;19:251-254.
33. British Association of Dermatologists. Botulinum toxin type A in management of a neuropathic foot ulcer. *Br J Dermatol*. 2011;36:915-920.

34. Rose AE, Goldberg DJ. Safety and Efficacy of Intradermal Injection of Botulinum Toxin for the Treatment of Oily Skin. *Dermatol Surg.* 2013;39:443-448.
35. Kossintseva I, Barankin B. Improvement in Both Raynaud Disease and Hyperhidrosis in Response to Botulinum Toxin Type A Treatment. *J Cutan Med Surg.* 2008;12(4):189-193.
36. Smith L, Polsky D, Franks AG. Botulinum toxin-A for the treatment of Raynaud syndrome. *Arch Dermatol.* 2012;148(4):426-8.
37. Fregene A, Ditmars D, Siddiqui A. Botulinum Toxin Type A: A Treatment Option for Digital Ischemia in Patients with Raynaud's Phenomenon. *J Hand Surg.* 2009;34:446-452.
38. Cho HR, Lew BL, Lew H, Sim WY. Treatment effects of intradermal botulinum toxin type A injection on alopecia areata. *Dermatol Surg.* 2010;36(4):2175-81.
39. Wallengren J, Bartosik J. Botulinum toxin type A for neuropathic itch. *Br J Dermatol.* 2010;163(2):424-6.